

TECHNICKÁ UNIVERZITA V LIBERCI

ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

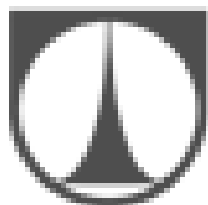
BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2013

Taťána Chroustová

TECHNICKÁ UNIVERZITA V LIBERCI

ÚSTAV ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ



Modelování fyziologických dějů

Modeling of physiological processes

2013

Prohlášení

Byl(a) jsem seznámen(a) s tím, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci (TUL) nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu TUL.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědom povinnosti informovat o této skutečnosti TUL; v tomto případě má TUL právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Bakalářskou práci jsem vypracoval(a) samostatně s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím bakalářské práce a konzultantem.

Datum

Podpis

Poděkování

Tímto bych ráda poděkovala vedoucímu mé bakalářské práce, panu Ing. Josefu Novákovi za vedení a notnou dávku trpělivosti.

Anotace

Tato bakalářská práce se zabývá modelováním fyziologických dějů. Je zde uveden popis jednotlivých modelů jak z hlediska medicínského, tak z technického. V práci se pak konstruuji vybrané modely v programovacím prostředí MATLAB.

Klíčová slova

Model, MATLAB, sval, akční potenciál, plíce

Annotation

This bachelor thesis deals with modeling of physiological processes. There is a description of the various models from both medically and technically. The paper then construct chosen models in the programming environment MATLAB.

Keywords

Model, MATLAB, muscle, action potential, lungs

Seznam použitých zkratk, značek a symbolů a odborných výrazů

Apex	Hrot
Baze	Podstava, základna
Dexter	Pravý
Fascie	Podvázka
Fisura	Štěrbina
HH	Hodgkin - Huxley
Horizontalis	Horizontální
Inferior	Spodní, dolní
Inzertio	Úpon
Lobus	Lalok
Medius	Střední, středový
Obliqua	Šikmá
Origo	Začátek svalu
Periost	Okostice
Pulmo	Plicní
Sinister	Levý
Superior	Povrchový, vrchní
Venter Musculi	Bříško svalu

Obsah

1 Úvod	10
2 Modelování a simulace	
2. 1 Systém	11
2. 2 Model	11
2. 3 Simulace	12
3 Svalová kontrakce	
3. 1. Obecná myologie	13
3. 1. 1 Příčně pruhovaná svalovina	13
3. 1. 2 Stavba kosterního svalu	13
3. 1. 3 Nervní a cévní zásobení	14
3. 2 Mechanismus svalového stahu	14
3. 2. 1 Síla stahu	15
3. 2. 2 Realizace v prostředí MATLaB	19
4 Akční potenciál	
4. 1. Neuronu	22
4. 2 Anatomie neuronu	22
4. 3 Membránový potenciál	23
4. 4 AP a jeho šíření	24
4. 5 Hodgkin – Huxleyho model	26
4. 5. 1 Realizace v prostředí MATLaB	27
5 Změny tlaků v plicích	
5. 1 Dýchací cesty	29
5. 2 Plíce	29
5. 3 Pleura	30
5. 4 Dýchání	32
5. 4. 1 Síla	32

5. 4. 2 Nepružná plíce	33
5. 4. 3 Pružná plíce	35
5. 4. 4 Realizace v prostředí MATLAB	36
6 Závěr	39
Seznam bibliografických citací	40
Seznam obrázků	43

1 Úvod

V dnešní době jsou veškeré poznatky, znalosti a řešení přenášeny do počítačové podoby. A nejen to, budují se programy, které mají za úkol nacházet řešení, počítat rovnice, vyučovat či být modelem. Týká se to snad všech oborů, od průmyslu přes obchod až po zdravotnictví. Téma Modelování fyziologických dějů jsem si zvolila pro jeho aktuálnost a možnost využití ve zdravotnictví pro zlepšení diagnostiky a péče o pacienty a pro zkvalitnění výuky zdravotnického personálu.

Cílem této bakalářské práce je seznámit s problematikou modelace, se systémy (jejich základní anatomii a fyziologií), kterým se zde budu věnovat. Dále pak vytvořit modely těchto fyziologických dějů (systémů). V teoretické části této práce se zabývám obecně modelováním a simulací a významem těchto pojmů. Dále jsem se zaměřila na tři fyziologické děje. První fyziologický děj, kterému se v práci věnuji, je rychlost změny síly svalu. Druhým fyziologickým dějem je akční potenciál, zejména jeho vznik. Jako poslední jsem zvolila změny v alveolárním tlaku a objemu v plicích. V praktické části následuje řešení konkrétních modelů v prostředí MATLaB.

V práci se věnuji poznatkům R. Shadmehra a S. P. Wise, Alona Ben-Tala a Hodgkina a Huxleyho.

2 Modelování a simulace

2. 1 Systém

Věcí nazýváme nějaký objekt hmotného světa, a to buď objekt, který vskutku existuje nebo jehož existenci předpokládáme. Na jednom objektu lze pozorovat více systémů. Systém, který je časově závislý a je přitom chápán jako ve fyzice (dvě události nastaly v systému buď současně, nebo se jedna z nich stala dříve než druhá), se v modelování a simulaci nazývá dynamickým systémem. Simulace se zabývá pouze dynamickými systémy. Dynamický systém se v každém okamžiku své existence nachází v určitém stavu a událostí rozumíme změnu toho stavu.

V modelování a simulaci je systém složen z prvků. Za normálních okolností je systém složen z více prvků. Pokud známe chování těchto prvků, lze lépe porozumět tomu, co se děje v celém systému. Prvky tohoto systému či reálného objektu mohou odpovídat komponentám, které na věci nějak poznáváme fyzicky a logicky. Pokud chceme definovat jakýkoli systém, musíme uvažovat vlastnosti reálného objektu, které mají souvislost se strukturou systému. Navíc je nutné oddělit zkoumaný systém od ostatních nesledovaných jevů. V systému můžeme sledovat dva základní typy prvků: prvky permanentní, které v systému zůstávají během celé jeho existence, a prvky transakční, které vstupují do systému z jeho okolí, popřípadě jej opouští.

2. 2 Model

Pod pojmem model rozumíme v podstatě zjednodušené znázornění reálného objektu či jiného zdroje dat. Modely mohou mít mnoho forem. Mohou být koncepční, mentální, verbální, fyzické, statistické, matematické, logické, nebo ve formě grafické. Při modelování systémů je snaha o reprezentaci základní fyziologie. Modely na fyziologické bázi mohou být rozděleny několika způsoby v závislosti na uvedených vlastnostech. Tato klasifikace zahrnuje statické či dynamické modely, deterministické či stochastické, časově invariantní nebo časově proměnné, koncentrované či distribuované, lineární nebo nelineární, a kontinuální nebo diskrétní modely. Všechny kombinace jsou možné.

2. 3 Simulace

Simulace je proces, který řeší model (rovnice, které vedou k realizaci modelu) a zkoumá chování modelu na výstupu. Obvykle tento proces zahrnuje posouzení průběhu jedné či více proměnných v čase. Simulace může být použita buď během procesu konstruování modelu, nebo po dokončení. K simulaci potřebujeme matematický model. Cílem modelování a simulace je konečný model, který můžeme následně použít k pochopení reálných objektů a procesů. Simulace neomezuje způsob, jak rozklad na zkoumaný systém od nesledovaného provedeme.

3 Svalová kontrakce

3. 1 Obecná myologie

Sval je orgán, jehož hlavním úkolem je podílet se na pohybu a držení těla, zpevnění kloubů a produkci tepla.

V lidském těle se vyskytují tři typy svaloviny: hladkou svalovinu můžeme najít především ve stěnách dutých orgánů či krevních cév, dále také v kůži nebo v oku. Základní stavební jednotka hladké svaloviny je myocyt. Tato svalovina není ovládaná vůlí.

Srdeční svalovinu (nebo také příčně pruhovanou srdeční svalovinu) najdeme v srdci, základní stavební jednotkou je kardiomyocyt. Ani tento typ svaloviny není ovládán vůlí.

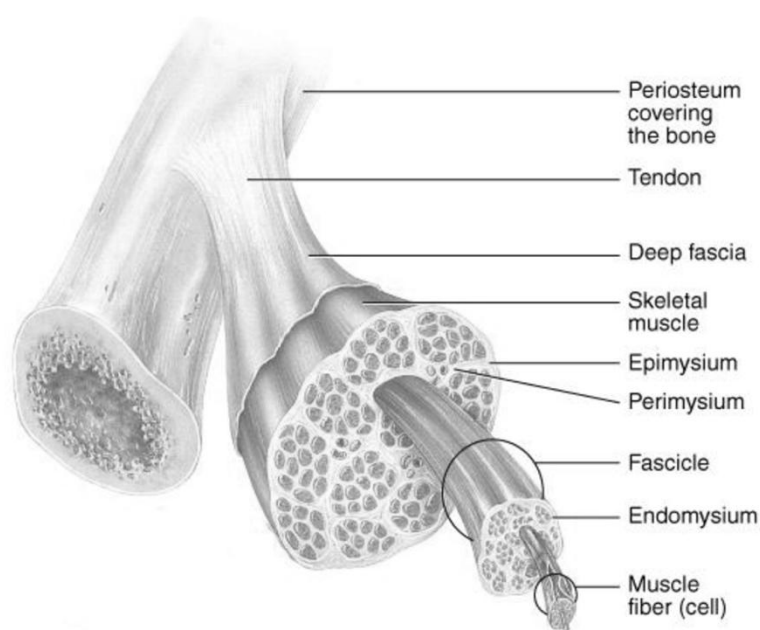
Příčně pruhovaná svalovina je svalovina pohybového aparátu. Z těchto tří typů svaloviny se v těle vyskytuje nejčastěji.

3. 1. 1 Příčně pruhovaná svalovina

V lidském těle máme cca 600 příčně pruhovaných svalů. Tento druh svaloviny může mít různý tvar, např. vřetenovitý, válcovitý, trojúhelníkovitý či plochý. Sval ve tvaru vřetene má části *origo* a *inzertio*. Mezi nimi je *venter musculi*. Při kontrakci svalu je *inzertio* tažen k *origu*.

3. 1. 2 Stavba kosterního svalu

Svalová vlákna jsou složena z mnohojaderných vláken. Každé svalové vlákno je obaleno endomysiem. Svalová vlákna se sdružují do primárních snopců. Na povrchu těchto snopců je tzv. perimysium. Vrchní vrstva obalující celý sval se nazývá epimysium.



Obr. 1 Stavba svalu: periosteum covering the bone – *periost* pokrývající kost, tendon – šlacha, deep fascia – hluboká *fascie*, , skeletal muscle – kosterní sval, fascicle – svazek vláken, muscle fiber – svalové vlákno [20]

3. 1. 3 Nervní a cévní zásobení [1, str. 245]

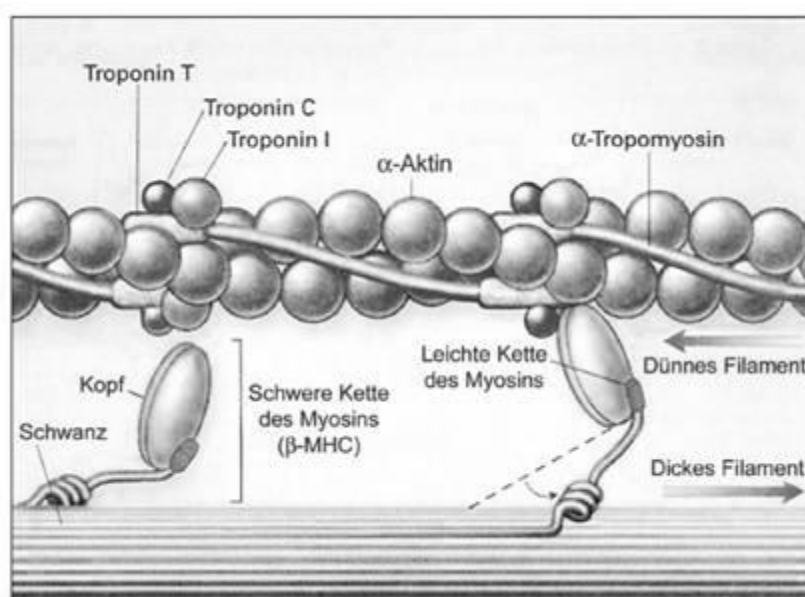
Každý kosterní sval zásobován jedním nervem, jednou tepnou a jednou nebo více žilami, z nichž všechny do svalu vstupují nebo jej opouští v blízkosti jeho střední části. Nervy a cévy se opakovaně větví v nitrosvalové pojivové tkáni až na nejmenší větévky, které slouží jedinému svalovému vláknu. Každé svalové vlákno je v kontaktu s jedním nervovým zakončením, které mu dává pokyn ke kontrakci. Tento kontakt se nazývá nervosvalová ploténka.

3. 2 Mechanismus svalového stahu[1, str. 246]

Tento mechanismus vysvětluje teorie klouzajících filament. Kontrakce je výsledkem procesu, ve kterém se myozinové hlavy tlustých filament přichytí na tenká filamenta na obou koncích sarkomery a zatáhnou na tenká filamenta směrem do středu sarkomery pootočením

dovnitř. Poté, co se myozinová hlava otočí ve svém „závěsu“, uvolní se, „napřáhne“, naváže se o kousek dál na tenké filamentum a pak se otáčí znovu. V průběhu jediné kontrakce je tento cyklus mnohokrát opakován. Tlustá ani tenká filamenta se sama nezkracují, pouze po sobě vzájemně kloužou. Mechanismus klouzání je vyvolán navázáním vápníkových iontů na tenká filamenta, přičemž dodává energii ATP.

Ideální délka kosterního svalu je délka, ve které může vytvořit největší tažnou sílu. Největší síla je vyprodukována, jestliže se svalové vlákno začíná kontrahovat z lehce napjaté pozice, takže se tenká a tlustá filamenta překrývají pouze v mírném rozsahu. Kosterní svaly mají rozsah optimální funkční délky okolo 80-120% normální klidové délky.



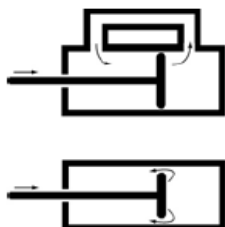
Obr. 2 Vazba myozinových hlav na aktin. [10]

Jak je vidět na obrázku 2, aktin obtáčí tropomyosinové vlákno. Tropomyosinové vlákno nese molekuly troponinu. Po ohnutí myosinové hlavy (na obr. označena „Kopf“) se vzájemně přiblíží vlákna kontraktilních proteinů.

3. 2. 1 Síla svalu

Sval produkuje dva typy sil: aktivní a pasivní. Sečtením těchto sil dostaneme celkovou sílu svalu. Svalové kontraktilní prvky poskytují sílu pomocí aktinomyosinového stupňovacího mechanismu. Nonkontraktilní prvky přispívají svou pasivní silou. Pasivní prvky mají elastické vlastnosti, ale pro zjednodušení mohou být modelovány jako pružina.

Protože „pružina“ se váže sériově s kontraktilním prvkem, aktivní síla působí na kostru sériovým elastickým elementem. Svaly mají také jiný pružný prvek, tzv. paralelní elastický prvek, který přispívá k pasivní síle svalu.



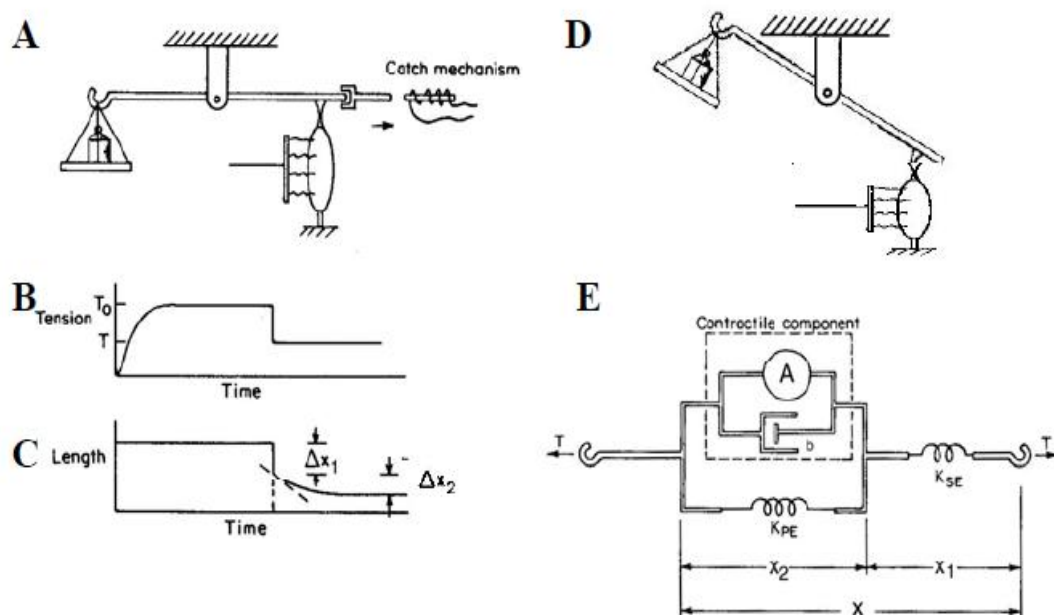
Obr. 3 Jednoduchý tlumič [7]

Na obr. 3 vidíme jednoduchý tlumič. Síla pístu nemůže změnit pozici pístu okamžitě, musí tláčit proti tekutině, která má určitou vazkost. Vztah mezi silou, kterou působí píst a rychlostí, se kterou se mění pozice pístu je popsán rovnicí (1), kdy T značí sílu a síla je rovna vazkosti b násobenou rychlostí \dot{x} .

$$T = b * \dot{x} \quad (1)$$

Aktivovaný sval produkuje více síly, když je prodlužován, než když je zkracován. Když se totiž sval zkracuje, musí sval překonávat svoj přirozený odpor a proto dochází ke ztrátám. Tento odpor je pokládán za typ pasivní síly. Čím rychleji se zkrátí sval, tím je síla, kterou produkuje, menší. Rychlejší zkracování svalu má totiž za následek větší odporovou sílu. Odporová síla funguje jako tlumič. Příkladem jednoduchého tlumiče je píst ve viskózní tekutině. Dojde – li ke stlačení pístu, kapalina se bude bránit, bude klást odpor. Odporová síla závisí na b , tedy na vazkosti tekutiny v nádobě a na \dot{x} , tedy na rychlosti zkrácení svalu. Čím rychleji stlačíme na píst, tím silněji bude tekutina odporovat. Tato vazká složka bude ležet souběžně s kontraktilním prvkem (proto je budeme nazývat paralelní elastický element, dále jen PE element), což vysvětluje fakt, že sval produkuje méně síly, když je zkrácen.

Na obr. 4 je sval elektricky stimulován, když je uvolněna pojistka váhy. Protože je váha závaží menší než síla, kterou sval produkuje, sval se rychle zkracuje o určitou délku. Později se se zkrátí ještě o kousek, ale tentokrát už pozvolně.



Obr. 4 Vývoj matematického modelu svalu [7]

Na obrázku 4B je vidět pokles síly z T_0 na T . Jak se po uvolnění pojistky náhle zkrátil sval, je vidět na obrázku 4C. Na 4C dále můžeme vidět, jak se sval po rychlé fázi zkracování ještě dále pozvolna zkracuje. Fakt, že se sval hned zkrátil o hodnotu Δx_1 a snížil svou sílu z T_0 na T ukazuje, že se něco ve svaly chová jako pružina. Pokud pružinu napínáme a rychle povolíme, pružina se rychle zkrátí. Tato pružina je nazývána sériový elastický element (dále jen SE element). Tuhost SE elementů je na obrázku 4E, označená jako K_{SE} . Délka SE prvků je označena jako x_1 . Tuhost se týká změn v síle (napětí) ku změně délky:

$$K = \frac{\Delta T}{\Delta L} \quad (2)$$

Po již několikrát zmíněné rychlé změně délky a síly svalu, je vyvolána pomalá změna v délce bez jakékoli změny síly (viz obr. 4B). Zatímco část svalového mechanismu mění délku rychle jako odpověď na silové změny, jiná část mechanismu změnu tak rychle neprovádí. Jako tlumič na pružině zpomaluje reakci na silové změny. Tuhost PE elementů je znázorněna na obr. 4E jako K_{PE} . Délka PE prvků je označena jako x_2 .

Vazkost svalu, PE prvky a SE prvky tvoří pasivní komponenty základního modelu svalu. Když se v tomto modelu (podobně jako ve svalu) náhle sníží napětí, SE elementy ihned odpovídají, ale PE elementy odpovídají pozvolna kvůli jejich viskózní složce.

Svalová aktivní složka se podílí na finální části matematického modelu svalu. Tato aktivní síla působí proti pasivním složkám modelu (i svalu) k výrobě konečné síly, která působí na lištu na obr. 4D. Tato aktivní složka je vidět na obr. 4E, označená jako A.

Model můžeme tedy popsat tak, že celková síla vytvořená svalem závisí na pasivních a aktivních složkách svalu.

$$T = K_{SE}(x_1 - x_1^*) \quad (3)$$

platí T je síla

K_{SE} udává tuhost sériového elastického prvku

x_1 je délka SE prvku

x_1^* je klidová délka SE prvku – konst.

$$T = K_{PE} x_2 - x_2^* + bx + A \quad (4)$$

platí T je ta samá síla jako v předchozí rovnici

K_{PE} je tuhost paralelního elastického prvku

x_2 určuje délku PE prvku

x_2^* udává klidovou délku PE prvku – konst.

bx je koeficient tlumení (vazkost násobená změnou délky v čase, tedy rychlostí)

A je aktivní složka (zdroj energie)

$$x = x_1 + x_2 \quad (5)$$

$$x^* = x_1^* + x_2^* \Rightarrow x - x^* = x_1 - x_1^* + (x_2 - x_2^*) \quad (6)$$

Součet délky sériově a paralelně elastických elementů musí dát celkovou délku svalu.

Vztah mezi silou svalu a délkou svalu je:

$$T = K_{PE} x - x^* - K_{PE} \frac{T}{K_{SE}} + b x - \frac{T}{K_{SE}} + A \quad (7)$$

x značí derivaci délky za čas, tedy rychlost změny.

3. 2. 2 Realizace modelu

Vložení funkce, kterou chceme vyvolat jsem použila jednoduchý příkaz `function`

```
function Xd = svaly(Kpe,Kse,T,Td,X,Xa,b,A)
Xd=((T-A-Kpe*(X-Xa)+Kpe*(T/Kse))/b)+(Td/Kse);
end
```

Rovnice X_d je pouze přepsaná rovnice (7) z předchozího oddílu.

$$T - A - K_{PE} (x - x^*) + K_{PE} \frac{T}{K_{SE}} = b \left(x - \frac{T}{K_{SE}} \right)$$

Po úpravě dostáváme:

$$x = \frac{T - A - K_{PE} (x - x^*) + K_{PE} \frac{T}{K_{SE}}}{b} + \frac{T}{K_{SE}}$$

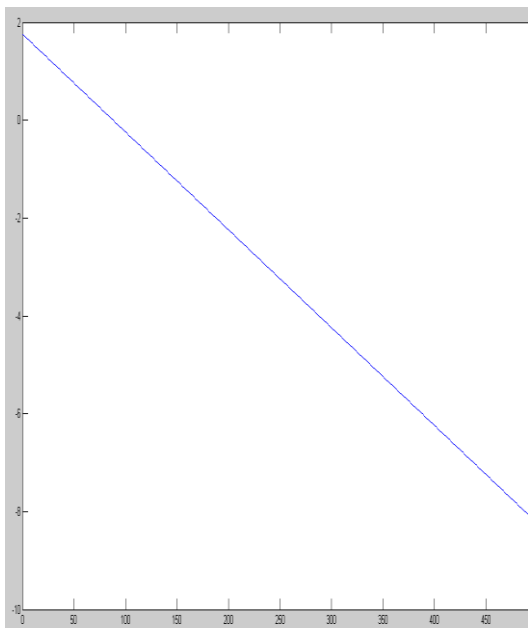
Vyjádření závislosti x na zdroji energie dostaneme pomocí příkazu:

```
plot(0:500,svaly(75,136,8,1,4,5,50,0:500))
```

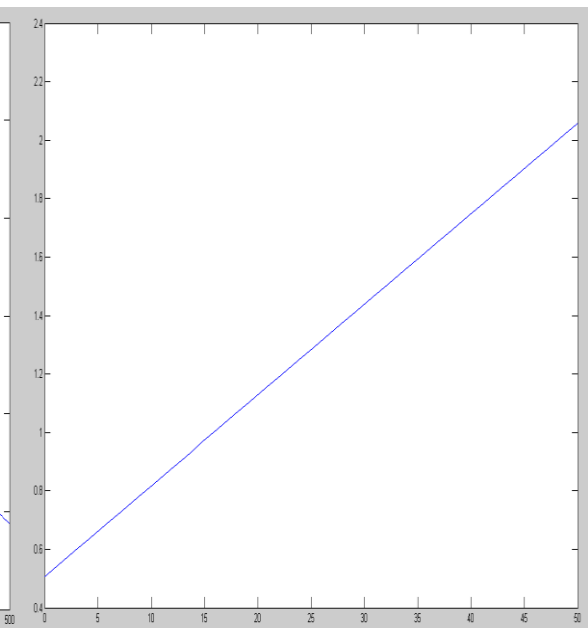
`plot(x,y)` vytvoří graf závislosti x na y .

Rozsah pro x i pro y (v tomto případě x a A) byl zvolen od 0 do 500, to udává příkaz `0:500`.

Čísla v závorce udávají velikosti veličin tak, jak jdou po sobě v příkaze `function`. Čísla jsou pouze experimentální.



Obr. 5 Závislost x na A



Obr. 6 Závislost x na T

Vyjádření závislosti x na síle napětí (na T) pomocí příkazu:

`plot(0:50,svaly(75,136,0:50,1,4,5,50,50))`

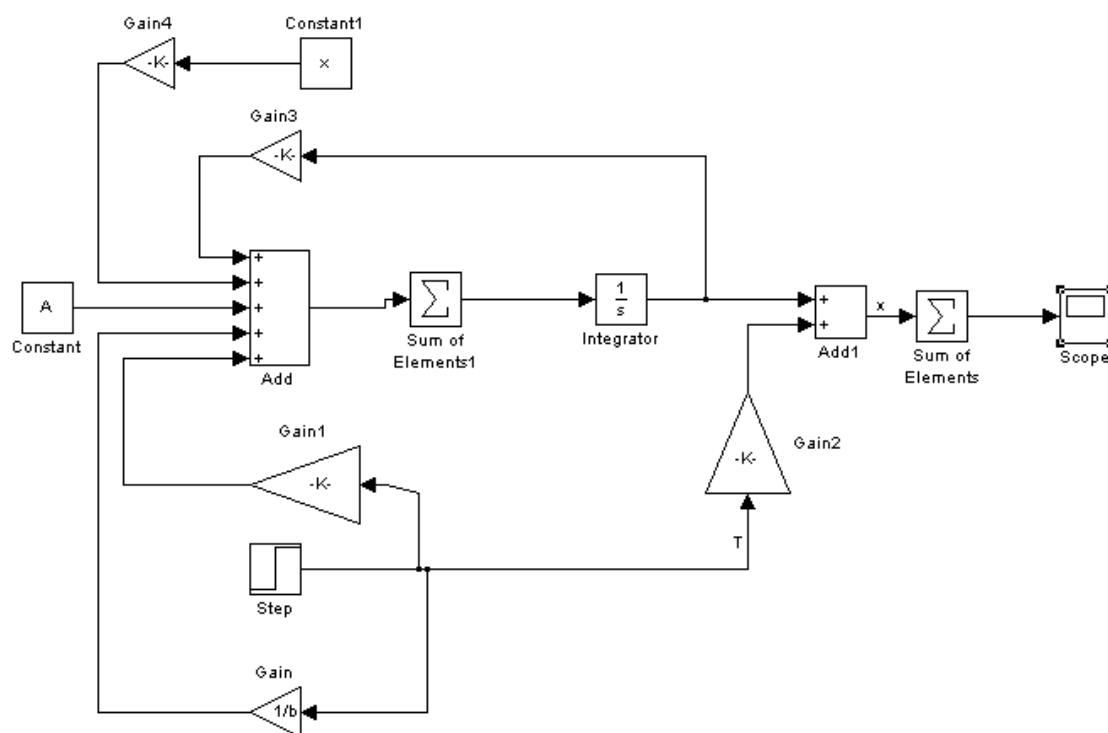
V tomto příkazu je rozsah x a T od 0 do 50.

Dále jsem pomocí metody postupné integrace vytvořila model v Simulinku

$$-K_{PE} x + K_{PE} x_a - b x = -\frac{K_{PE}}{K_{SE}} T - \frac{b}{K_{SE}} + A$$

Po úpravě tedy:

$$-bx = \left(\frac{K_{PE}}{K_{SE}}\right)T + T + \left(\frac{b}{K_{SE}}\right)T - K_{PE} x + K_{PE} x_a - A$$



Obr. 7 Model svaly



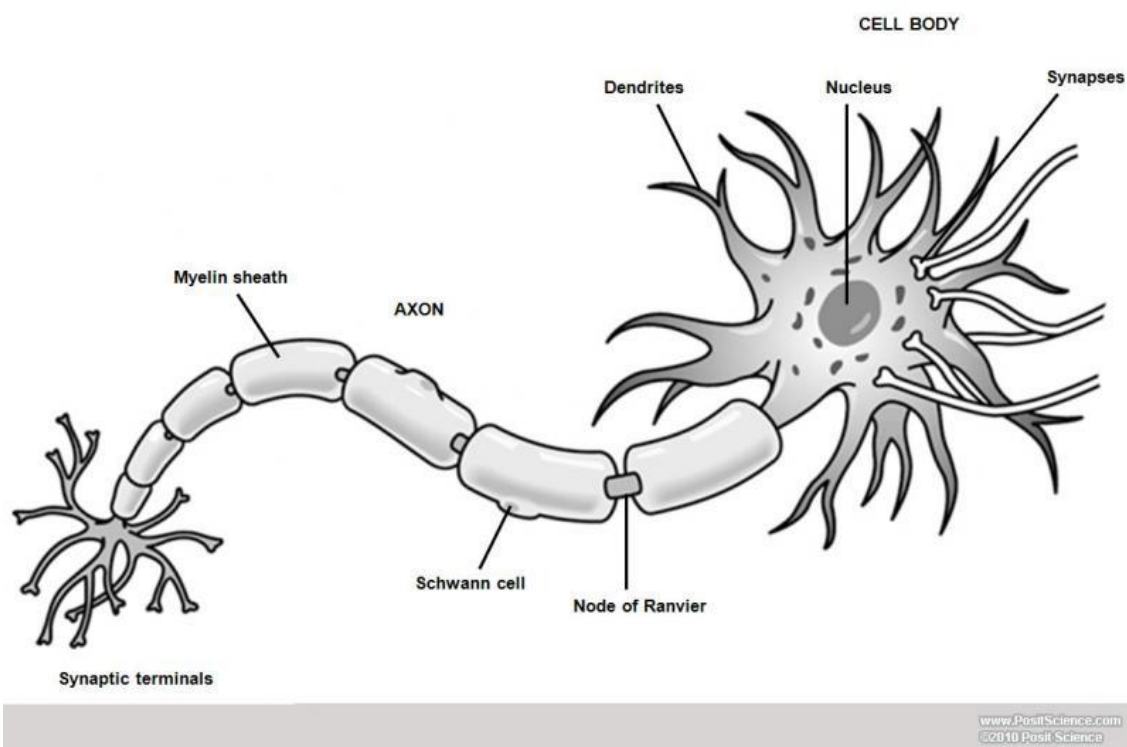
Obr. 8 Závislost x v čase

4 Akční potenciál

4. 1 Neuron

Nervová tkáň je sestavena z dvou typů buněk. Jedná se o buňky gliové, které vystylají dutiny centrální nervové soustavy, a buňky nervové (neurony). Neurony jsou charakterizovány svou dráždivostí a vodivostí. Jejich úkolem je vést elektrické signály z jedné části těla do jiné. Tyto elektrické signály nazýváme akční potenciály (viz níže).

4. 2 Anatomie neuronu



Obr. 9 Neuron [11]

Lidský nervový systém obsahuje 10^{10} neuronů. Neuron se skládá z těla (soma) a výběžků - axonů a dendritů. V soma je uloženo jádro (na obr. 9 označeno *nucleus*) neuronu. Musí přijímat informace ze synaptických spojení a zpracovávat je. „Soma je místem, ve kterém se vykonávají operace agregace, prahování a nelineární transformace ze synaptických vstupů. Agregací se rozumí určení potenciálu neuronu. Jestliže potenciál neuronu přesáhne

určitý práh, soma aktivuje výstupní signál.“ [12]. Soma se může lišit se velikosti od 4 do 100 mikrometrů.

Dendritické výběžky (na obr. 9 označeny *dendrites*) jsou buněčným rozšířením s mnoha větvemi. Dendrity bývají krátké, s množstvím větví a rozšiřují se do dendritických trnů. Celkový tvar a struktura dendritů se nazývá strom a dochází zde k většině vstupů do neuronu. Vedou vzruch do těla neuronu (aferentní vedení).

Axonové výběžky jsou dlouhé a vedou vzruch z neuronu (eferentní vedení).

Synapse je místo, kde jsou v kontaktu dvě nervové buňky. Dochází zde k převodu nervového vzruchu z jednoho neuronu na druhý

4. 3 Membránový potenciál

Membránový potenciál udává rozdíl napětí uvnitř a vně buňky. Tento potenciál je měřen když na buňku nepůsobí žádný podnět, aproto se mu také říká klidový membránový potenciál. Rozdíl napětí na stranách membrány spočívá v nerovnoměrné distribuci nabitých částic v extracelulárním a intracelulárním prostoru. Aby mohly nabité částice procházet membránou z jedné strany na druhou, musí být pro ně otevřený a dostatečně velký transportní kanál. Rovnovážné membránové napětí je pouze tehdy, když proud protékající membránou je roven nule. Největší podíl na velikosti rovnovážného membránového potenciálu má koncentrace draselných iontů. Dále se na membránovém napětí podílí i sodné a chloridové ionty.

Výpočet rovnovážného membránového napětí pro draselné ionty:

$$U_K = \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln \frac{K^+_{ex}}{K^+_{in}} = -88,3mV$$

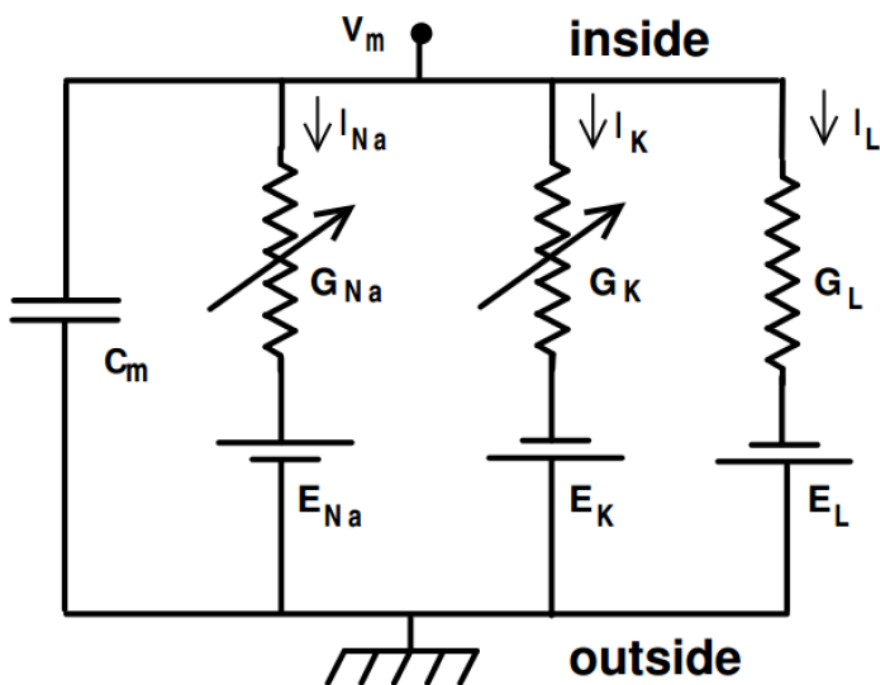
R – univerzální plynová konstanta ($8,314\ 472\ J \cdot K^{-1} \cdot mol^{-1}$), T – absolutní teplota (273,15 K), F– Faradayova konstanta (96487 C/mol), n – látkové množství (mol), K^+_{ex} – koncentrace draselných iontů v extracelulárním prostoru, K^+_{in} – koncentrace draselných iontů v intracelulárním prostoru.

Obdobně pak vypadají i výpočty rovnovážného membránového napětí pro sodné (Na^+) a chloridové (Cl^-) ionty:

$$U_{\text{Na}} = \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln \frac{Na^+_{ex}}{Na^+_{in}} = +61,5 \text{ mV}$$

$$U_{\text{Cl}} = \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln \frac{Cl^-_{ex}}{Cl^-_{in}} = -70,3 \text{ mV}$$

Klidový membránový potenciál je v neuronech zhruba -70 mV.

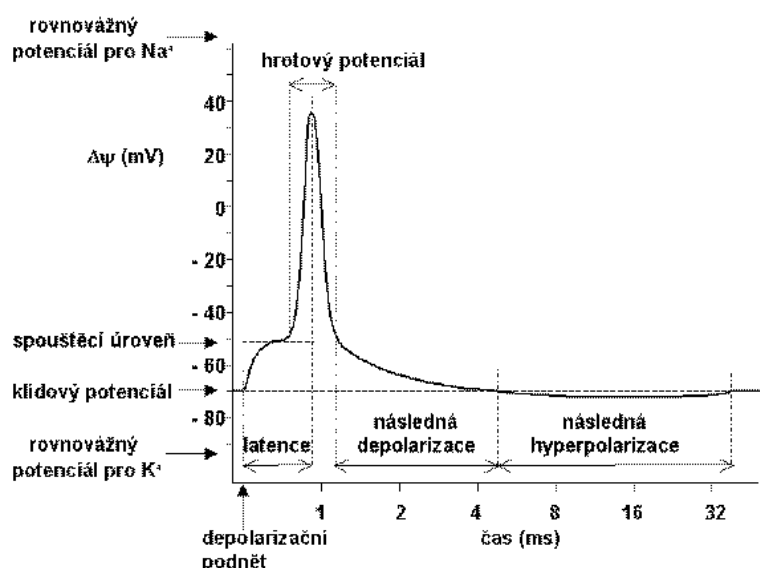


Obr. 10 Membrána buňky [24]

4. 4 AP a jeho šíření

Na základě sumace podnětů lze dosáhnout překročení spouštěcí úrovně akčního potenciálu. Podněty mohou přicházet z více neuronů najednou nebo několik podnětů ve velmi krátkém čase z jednoho neuronu. Akční potenciál vzniká na axonovém hrbolku a odtud se šíří k presynaptické membráně. Během akčního potenciálu není možné nervovou buňku podráždit. To se nazývá refrakterní fáze. Refrakterní fáze může být buď absolutní, kdy

nemůžeme vyvolat vzruch žádným podnětem, a relativní, kdy může být vzruch vyvolán nadprahovým podnětem. Akční potenciál se rozkládá do několika fází.



Obr. 11 Průběh akčního potenciálu v čase [14]

Fáze depolarizace: Po dosažení membránového napětí prahové hodnoty se začnou otevírat sodné kanály. Těmito kanály proudí sodné ionty do buňky. To, že se stále zvětšuje membránový potenciál a dochází k otevírání dalších sodných kanálů, způsobuje, že hodnota membránového potenciálu za velmi krátký čas dosáhne kladných hodnot (cca +30mV).

Fáze repolarizace: Když se AP blíží své maximální hodnotě, dochází k transpolarizaci a začnou se uzavírat sodné kanály. Zároveň dochází k otevírání draselných kanálů, takže K⁺ ionty proudí ven z buňky. Tím dochází k rychlé repolarizaci a návratu k původním hodnotám membránového potenciálu.

Fáze hyperpolarizace: Hodnota potenciálu se hned neustálí, protože draslíkové kanály nejsou tak rychlé jako sodné kanály. Potenciál tedy klesne pod hodnotu klidového membránového potenciálu.

Poté, co byl AP vyvolán na axonovém hrbolku, šíří se po celé délce axonu do koncových větví, které tvoří volné spojení se sousedními neurony. Šíření vzruchu probíhá prostřednictvím lokálních rozdílů napětí přes membránu. Hodnota napětí lokálních proudů je vyšší, než je práh otevření sodných kanálů, což vede k depolarizaci sousedního úseku. Vzruch se může šířit jen jedním směrem. Přenos vzruchu urychlují Ranvierovy zářezy, což je místo přerušování myelinové pochvy axonu.

4. 5 Hodgkin-Huxleyho model

Hodgkin-Huxleyho model je matematický model, který popisuje vznik akčních potenciálů uvnitř nervových a svalových buněk. Model byl vytvořen v 50. letech minulého století, což je o mnoho let dříve, než byla zjištěna existence iontových kanálů. Ke vzniku modelu vedla řada pokusů, které měly potvrdit, že klidový membránový potenciál buňky je negativní.

Akční potenciály se vyskytují v buňkách v důsledku pečlivě zprostředkovaného toku sodíkových iontů do buněk a draselných iontů ven z buňky, jak už bylo popsáno výše, a jsou používány pro přenos zpráv podél neuronových sítí. HH model vysvětluje, co se děje v průběhu akčního potenciálu, tedy jak se potenciál buněčné membrány může změnit skrze usnadnění šíření nabitých iontů. Tento model bere v úvahu to, že se iontové kanály řízené napětím otevírají a zavírají, aniž by byly závislé jeden na druhém.

Změna potenciálů buněčné membrány je popsána touto rovnicí:

$$I_M = C_m \frac{dV}{dt} + I_K + I_{Na} + I_L \quad (1)$$

Diferenciální rovnice pro Hodgkin – Huxleyho model:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C} (g_{Na} m^3 h u - E_{Na} + g_K n^4 u - E_K + g_L u - E_L) \quad (2)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m V (1 - m) - \beta_m V m$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n V (1 - n) - \beta_n V n$$

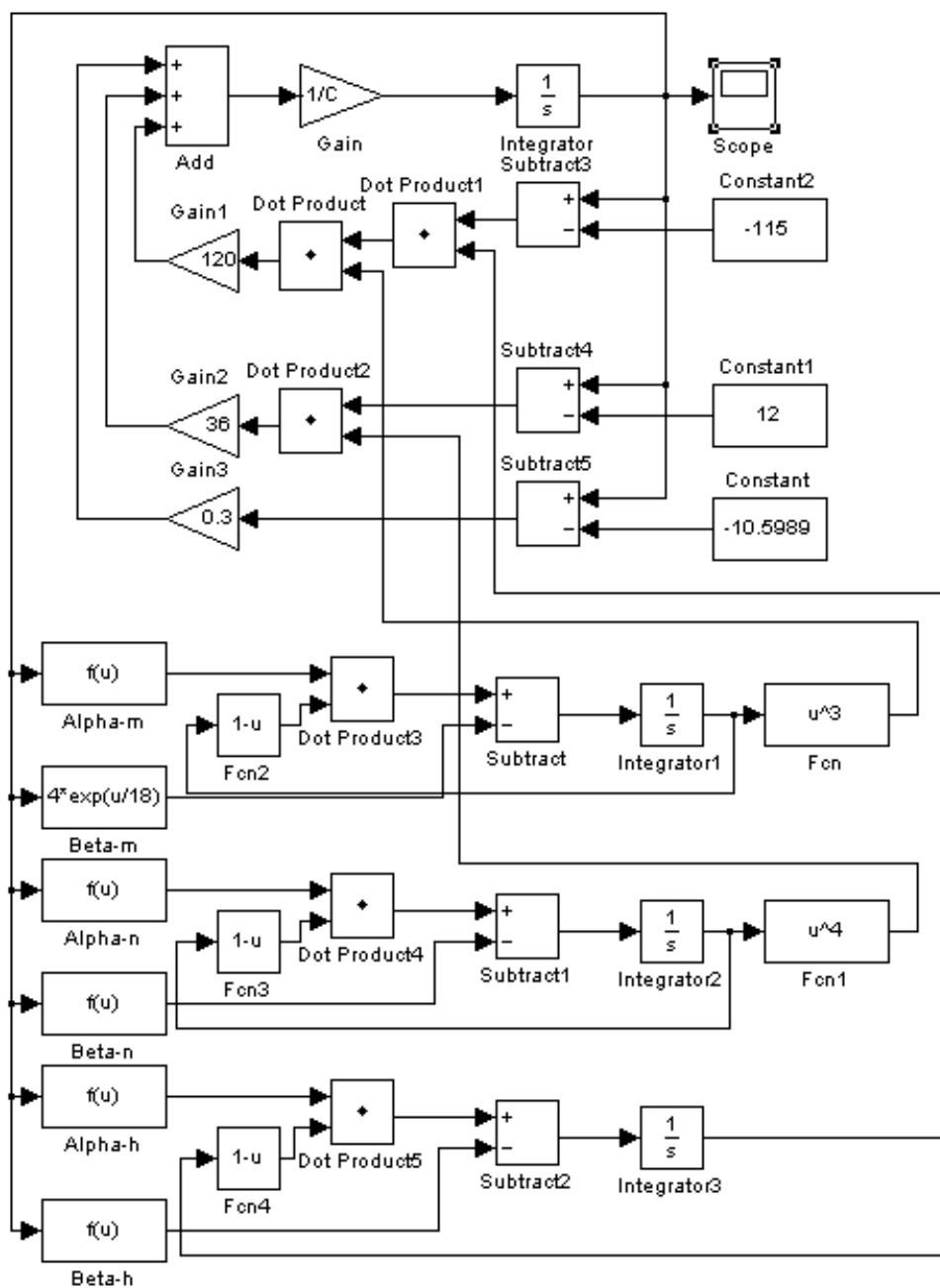
$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h V (1 - h) - \beta_h V h$$

g_L je konstantní, g_{Na} a g_K jsou závislé na napětí

C značí kapacitanci buněčné membrány, g_{Na} je vodivost sodných kanálů, g_K je vodivost draselných kanálů a g_L označuje vodivost samotné membrány buňky a předpokládá se, že je konstantní, V značí klidový potenciál. I je označení pro stimulační proud, h , n a m jsou proteiny citlivé na napětí.

4. 5. 1 Realizace v prostředí MATLAB

Výsledkem těchto rovnic je následující model:

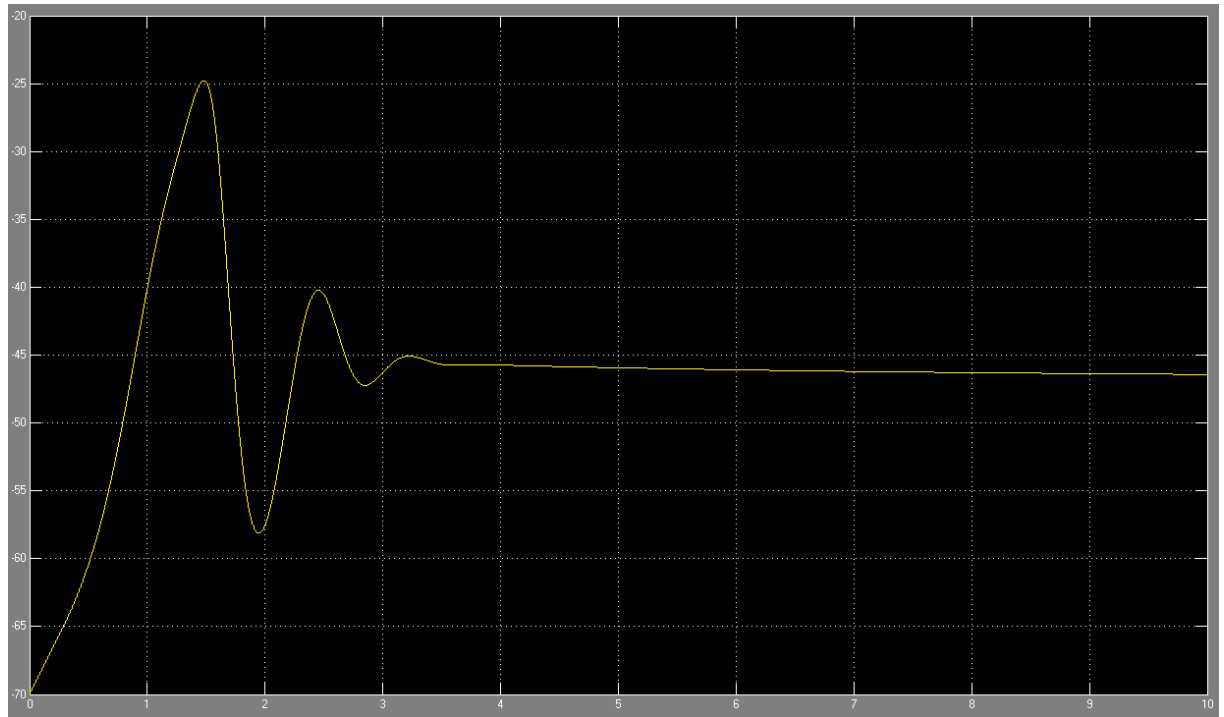


Obr. 12 Simulace vzniku AP

Protože platí, že

$g_{Na} = 120$, $g_K = 36$, $g_L = 0.3$, $V_{Na} = -115$, $v_K = 12$, $V_L = -10.5989$, $C = 1$,

výstup z tohoto modelu bude následující:



Obr. 13 Výstup z modelu

5 Změny tlaků v plicích

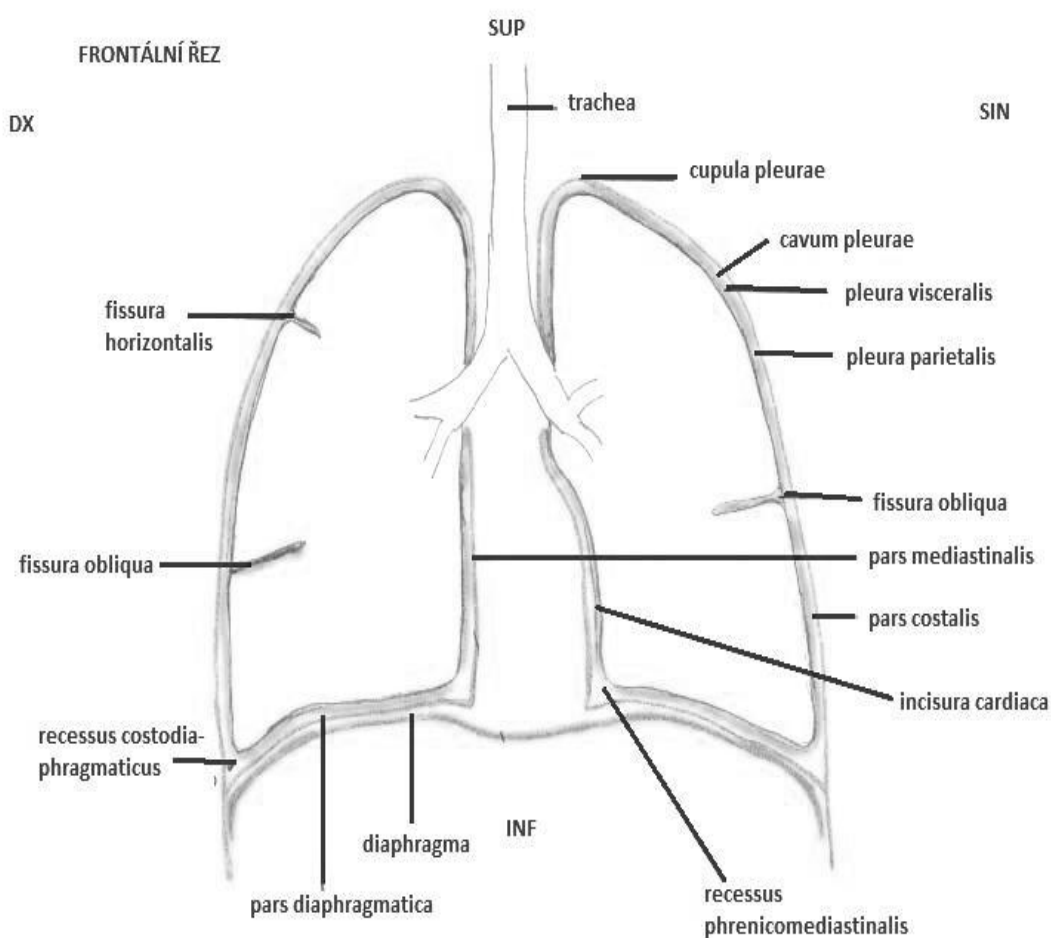
5. 1 Dýchací cesty

„Dýchací cesty slouží k vedení vdechovaného a vydechovaného vzduchu do plic a z plic. Sliznice dýchacích cest je dobře prokrvená, obsahuje hlenové žlázy a je kryta víceřadým řasinkovým epitelem: vdechovaný vzduch se v dýchacích cestách ohřívá, zvlhčuje a zbavuje nečistot. Čichová sliznice v horní části nosní dutiny slouží k percepci čichových podnětů. Vedlejší nosní dutiny fungují jako rezonátory hlasu (porušení rezonanční funkce – huhňavý hlas při rýmě). Hrtan je orgánem fonace (tvorby hlasu).“ [2, str. 116]

Dýchací cesty rozdělujeme na horní a dolní. Mezi horní dýchací cesty patří zevní nos a dutiny nosní, vedlejší dutiny nosní a hltan (jeho horní a střední část). K dolním dýchacím cestám patří hrtan, průdušnice a průdušky.

5. 2 Plíce

Plíce jsou umístěny v dutině hrudní. Hrudní dutina zahrnuje pravou a levou pleurální dutinu. V každé z nich je uložena jedna plíce. Prostor mezi pleurálními dutinami se nazývá mediastinum. Plíce mají kónický tvar. *Apex* se nachází přímo pod klíční kostí. *Baze* nasedá na horní plochu bránice. Mediastinální plocha je v centru prohloubená. Tato prohlubeň se nazývá hilus, což je místo kde vstupují (a vystupují) do (z) plic velké cévy, mízní cévy, nervy a hlavní průdušky. *Pulmo sinister* je o něco menší než *pulmo dexter*. *Pulmo sinister* je rozdělena *fisura horizontalis* na dva laloky, *lobus superior*, *lobus inferior*. *Pulmo dexter* je rozdělena na tři laloky *lobus superior*, *lobus medius* a *lobus inferior*. Mezi nimi jsou *fisura horizontalis* a *fisura obliqua*. Každý lalok je ventilován jednou lalokovou průdušnicí a jejími větvemi. Struktura tkáně je tvořena podpůrnou vazivovou sítí, která obsahuje určité množství elastických vláken. Z toho důvodu jsou plíce lehké, měkké a poddajné.



Obr. 14 Plíce [17]

5. 3 Pleura

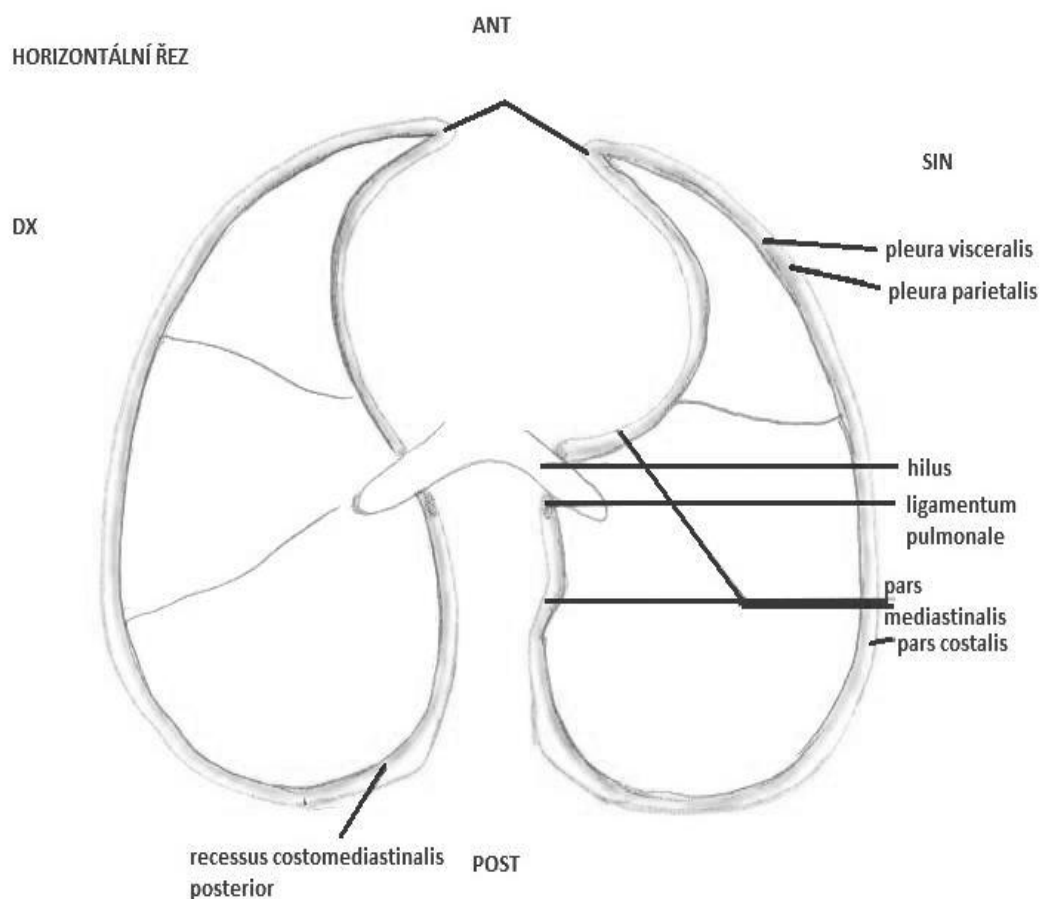
Pleura je plošná membrána, která obaluje plíci. Skládá se ze dvou vrstev, zevní parietální, která vystýlá hrudní koš, a vnitřní viscerální, která kryje povrch plic.

Parietální pleura je silnější, kryje vnitřní povrch dutiny hrudní, horní plochu bránice a mediastinum. Pokrývá velké cévy, vytvářející „plicní stopku“ a vstupující do plic. V místě, kde vstupují velké cévy do plicní tkáně, přechází v poplicnici, viscerální část pohrudnice. Parietální pleura je inervována mezižeberními nervy.

Viscerální pleura je tenčí, pokrývá zevní plochu obou plic a vniká i do mezilalokových štěrbin. Je inervována vegetativním nervstvem.

Pleurální dutina je prostor mezi oběma listy pohrudnice, je to štěrbinový prostor, vyplněný tenkou vrstvou serózní tekutiny a vymezuje pravou a levou pleurální dutinu. Tekutinu si vytváří viscerální pleura. Tekutina má snižovat tření plic o hrudní stěnu během dýchání. Pleurální tekutina musí udržovat obě vrstvy pleury ve vzájemném kontaktu. Pohrudniční vrstvy se proto mohou vůči sobě navzájem snadno pohybovat do stran, nicméně oddělit je od sebe za normálního stavu nelze.

Obě pleurální vrstvy oddělují uvnitř hrudní dutiny tři samostatné oddíly: mediastinum a dva pohrudniční oddíly s oběma plicními křídly. Takto rozdělené prostory zabráňují ovlivňování plic a srdce během pohybu navzájem. Tlak v pleurálních dutinách je negativní oproti tlaku vzduchu v plicních alveolech. Proto jsou plicní sklípky rozepjaté.



Obr. 15 Horizontální řez dutinou hrudní [17]

5. 4 Dýchání

Proces dýchání se skládá ze dvou částí, nádechu a výdechu.

Nádech – dutina hrudní je jako nádoba, která má schopnost vlastního rozpětí, s jedním vchodem nahoře. Objem nádoby se zvětší, když se rozpínají její stěny všemi směry, a zároveň uvnitř nádoby klesá tlak. Takovýto pokles tlaku plynů způsobí to, že se nasaje zevní atmosférický vzduch, jelikož plyny vždy pronikají z prostorů s vysokým tlakem do míst s nízkým tlakem. Během běžného nádechu jsou svaly, které jsou zapojené do inspirace (bránice a mezižeberní svalstvo), aktivovány následujícím způsobem. Při stahu se bránice, která je obloukovitě klenutá, snižuje a zplošťuje, takže se dutina hrudní zvětší ve vertikálním směru. Když se stahují mezižeberní svaly, dochází ke zvýšení postavení žeber (zdvihnou se). Tím dochází k nárůstu boční šíře. Byť dochází k posunu žeber jen o několik milimetrů, celkový objem hrudníku narůstá téměř o půl litru.

Výdech - klidný výdech je pasivní proces. Při ochabnutí svalů zajišťujících nádech dochází ke gravitačnímu poklesu hrudního koše a uvolněná bránice se posouvá vzhůru. Elastická vlákna uvnitř plic nabývají původního tvaru. Současně klesne objem hrudníku i plic, což vede ke zvýšení tlaku uvnitř plic a vytlačení vzduchu ven. Usilovný výdech je aktivní činnost, dochází při ní totiž ke stahu svalstva břišní stěny.

5. 4. 1 Síla[3, str. 115]

Síla, kterou musí dýchací svaly vyvinout, závisí na:

1. *poddajnosti hrudníku a plic* k deformaci dané ventilací, což je dáno elasticitou plic (závisí na přítomnosti elastických vláken v plicním parenchymu a na povrchovém napětí alveolů). Při roztažení plic vzduchem je třeba překonat:

a) odpor elastických struktur plic. Tlak, nutný k překonání tohoto odporu závisí na objemu vzduchu (V) a konstantě poddajnosti (K)

$$p = K * V$$

b) povrchové napětí na rozhraní vzduchu a tekutiny (kterou jsou alveoly vystlány, jde o tenkou lipidní vrstvu). Tato tekutina obsahuje i látku schopnou povrchové napětí snižovat –

surfaktant. Je to lipoprotein, který se při expiračním zmenšování alveolů ztlušťuje tak, že zabraňuje úplnému kolapsu alveolů.

Poddajnost plic (compliance, C) se vyjadřuje jako poměr rozdílu objemů a tlaků:

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta C}$$

tj. jako statická poddajnost se bere aktuální objem dělený aktuálním intrapulmonálním tlakem. Dynamická poddajnost se odvozuje ze sklonu přímky proložené expiračním a inspiračním bodem zvratu (úhel α) této přímky podle tvaru

$$C_{dyn} = k * \tan \alpha$$

2. odporu dýchacích cest vůči proudění vzduchu. Ten je součástí neelastického odporu či též odporu dynamického (elastický odpor je dán elastickými vlastnostmi plic a hrudníku). Dynamický odpor má tři složky:

a) odpor způsobený setrvačností hmoty (proti začátku a ukončení pohybu). Uplatňuje se při změnách expira a inspira;

b) viskózní odpor, daný deformací plic, vzrůstá s velikostí průtoku vzduchu;

c) odpor dýchacích cest (R_{aw}), vzniká třením mezi molekulami vzduchu navzájem a se stěnami dýchacích cest. Je přímo úměrný alveolárnímu tlaku a nepřímo úměrný průtoku vzduchu v dýchacích cestách (V).

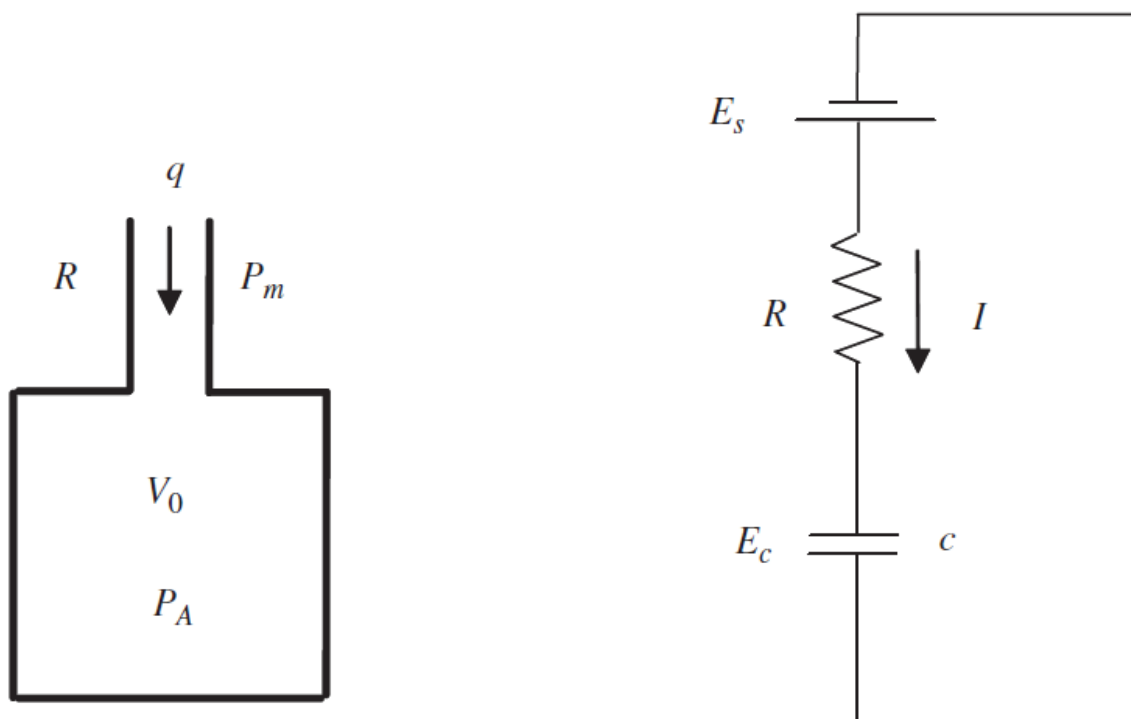
$$R_{aw} = \frac{P_a}{V}$$

V dalším oddíle pracujeme s faktem, že plíce mají pružnou a nepružnou část.

5. 4. 2 Nepružná plíce

Na obrázku 16 je znázorněn jednoduchý model, který bere v úvahu skutečnost, že plíce mohou udržet vzduch. Plíce je modelována jako samostatná nádoba. V_0 udává celkový objem plic, P_m udává tlak v ústech, který je také nutno uvažovat při modelaci. Tlak v ústech je konstantní. P_A je zprůměrovaná hodnota celkového tlaku v alveolech z různých míst v plicích.

Veškeré hodnoty tlaků musí být uvedeny v absolutních hodnotách. Průtok vzduch je zde označen q , a R udává celkový odpor proti proudění vzduchu v dýchacích cestách.



Obr. 16 Zjednodušená plíce [8]. Nalevo je plíce znázorněna jako nádoba, vpravo jako elektrický obvod. P_m (tlak v ústech) je podobný E_s (zdroj napětí). Alveolární tlak je podobný E_c , tedy napětí na kondenzátoru C . Průtok vzduchu q je jako elektrický proud I . R je odpor proudění vzduchu (nalevo) a odpor el. proudu (napravo). Kapacita C je rovna poměru objemu nádoby ku tlaku v ústech, tedy

$$C = \frac{V_0}{P_m}$$

Rychlost změny P_A udává rovnice (1).

$$\frac{dP_A}{dt} = \frac{P_m}{V_0} q \quad (1)$$

Pro průtok vzduchu platí:

$$q = \frac{(P_m - P_A)}{R} \quad (2)$$

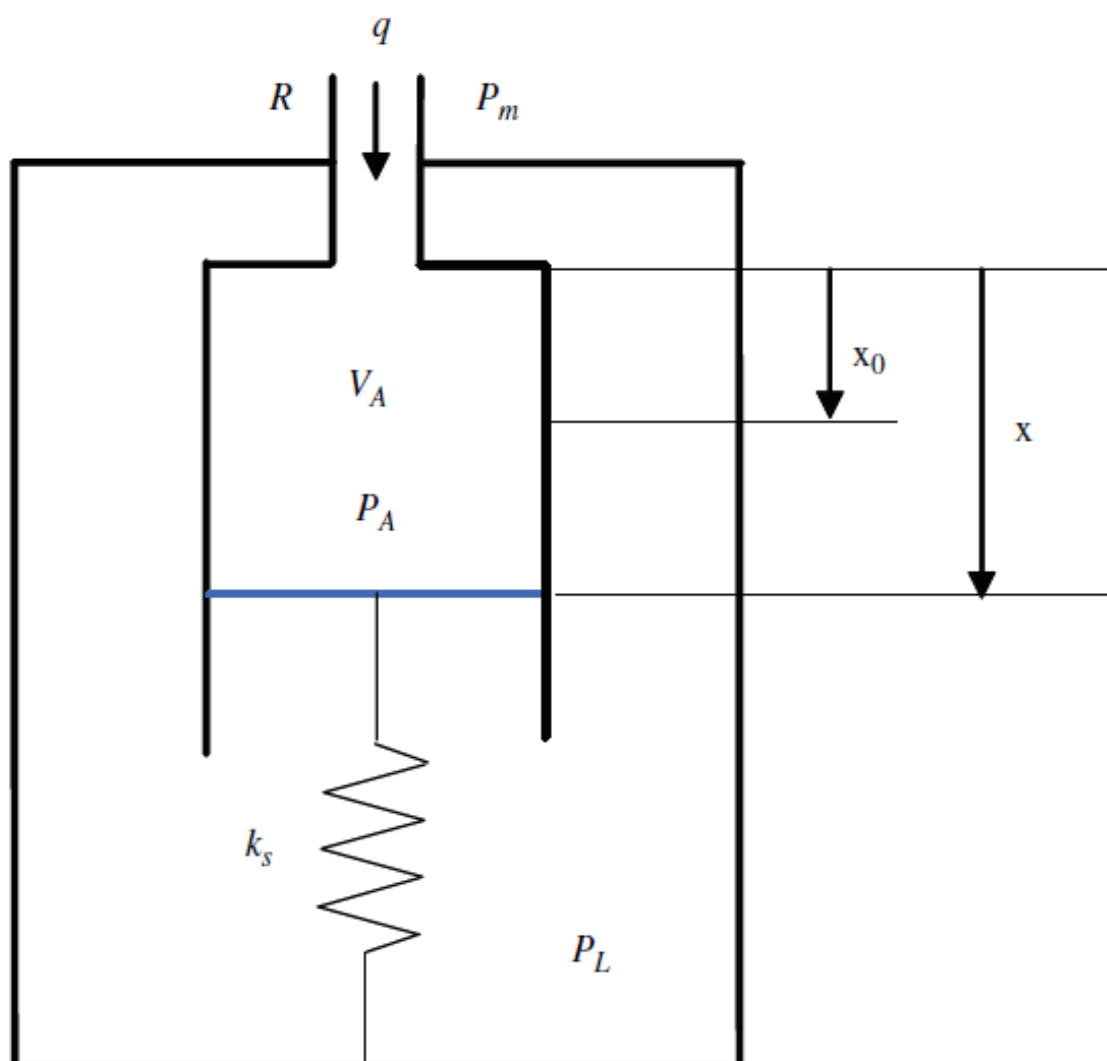
Pro průtok vzduchu dále platí, že pokud vzduch teče do plic, má q kladné znaménko, a když vzduch vytéká z plic, má záporné znaménko.

5. 4. 3 Pružná plíce

Model, který bere v úvahu pružnost plic, je znázorněn na obr. 3. Tento model vysvětluje, jak změny v pleurálním tlaku způsobí změny v tlaku alveolárním, což vede k proudění vzduchu dovnitř do plic a ven z plic (pleurální změny tlaku v důsledku pohybu dýchacích svalů). Stejně jako předtím, je plíce modelována jako samostatná nádoba. Nádoba obsahuje pohyblivou desku o hmotnosti m , tření μ a ploše s . Deska je připevněna k pružině k_s . Pružina je uvolněna na X_0 . Je nutné zmínit, že stlačení pružin představuje rozšíření plíce. Všechny ostatní symboly v obr. 3 jsou stejné jako v předchozím modelu. Míry změn P_A a V_A jsou dány rovnic. (3) a (4), respektive:

$$\frac{dP_A}{dt} = \frac{1}{V_A} (P_m q - P_A \frac{dV_A}{dt}) \quad (3)$$

$$I_A \frac{d^2 V_A}{dt^2} + R_A \frac{dV_A}{dt} + E V_A - V_0 = (P_A - P_L) \quad (4)$$



Obr. 17 Plíce zobrazená jako pružná nádoba [8]. V_A - celkový objem plíce, P_A - průměr alveolární tlak, P_m - tlak, v ústech P_L - pleurální tlak, q - proudění vzduchu, R - celkový odpor vodivého dýchacích cest, k_s - konstanta pružiny (stlačení pružin představuje roztažení plíce). Pohybující se deska má hmotnost m , tření μ a plocha s . Elasticita plíce se značí E , odpor plíce R_A a nečinnost plíce I_A .

$$E = \frac{k_s}{s^2}$$

$$R_A = \frac{\mu}{s^2}$$

$$I_A = \frac{m}{s^2}$$

5. 4. 4 Realizace modelu v MATLABu

Model byl opět vytvářen v Simulinku v Matlabu. Při vytváření modelu jsem vycházela především z rovnic (4) a (3). Ty jsem upravila metodou postupné integrace následovně:

$$I_A \frac{d^2 V_A}{dt^2} + R_A \frac{dV_A}{dt} + E V_A - V_0 = (P_A - P_L)$$

$$V_A = y$$

$$I_A y + R_A y + E y - E V_0 = (P_A - P_L),$$

tedy:

$$y = -\frac{R_A}{I_A} y - \frac{E}{I_A} y + \frac{E}{I_A} V_0 + \frac{P_A}{I_A} - \frac{P_L}{I_A}$$

$$\frac{dP_A}{dt} = \frac{1}{V_A} (P_m q - P_A \frac{dV_A}{dt}),$$

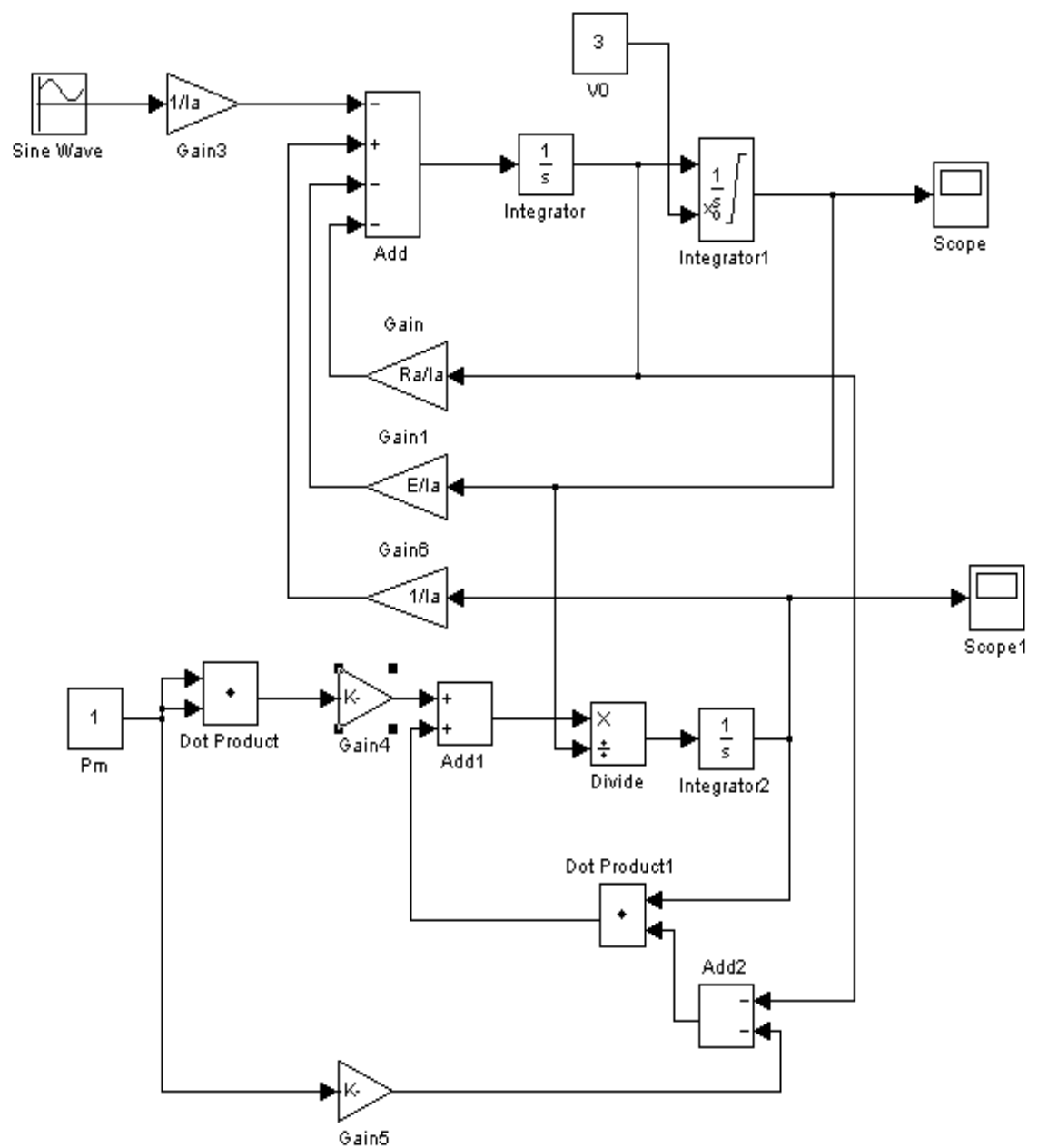
$$P_A = u$$

$$u = \frac{1}{y} (P_m q - u y),$$

Po dosazení rovnice (2) a úpravě dostaneme:

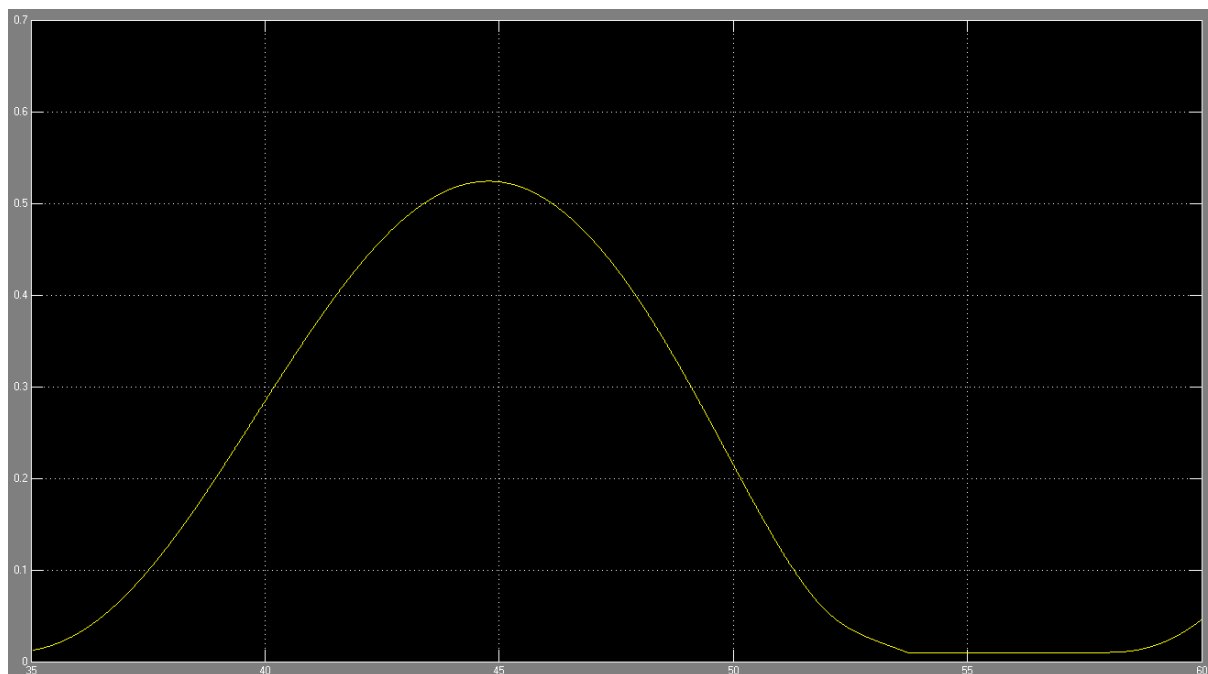
$$u = \frac{1}{y} \left(\frac{P_m^2}{R} + u - \frac{P_m}{R} - y \right)$$

Následná implementace v Simulinku:

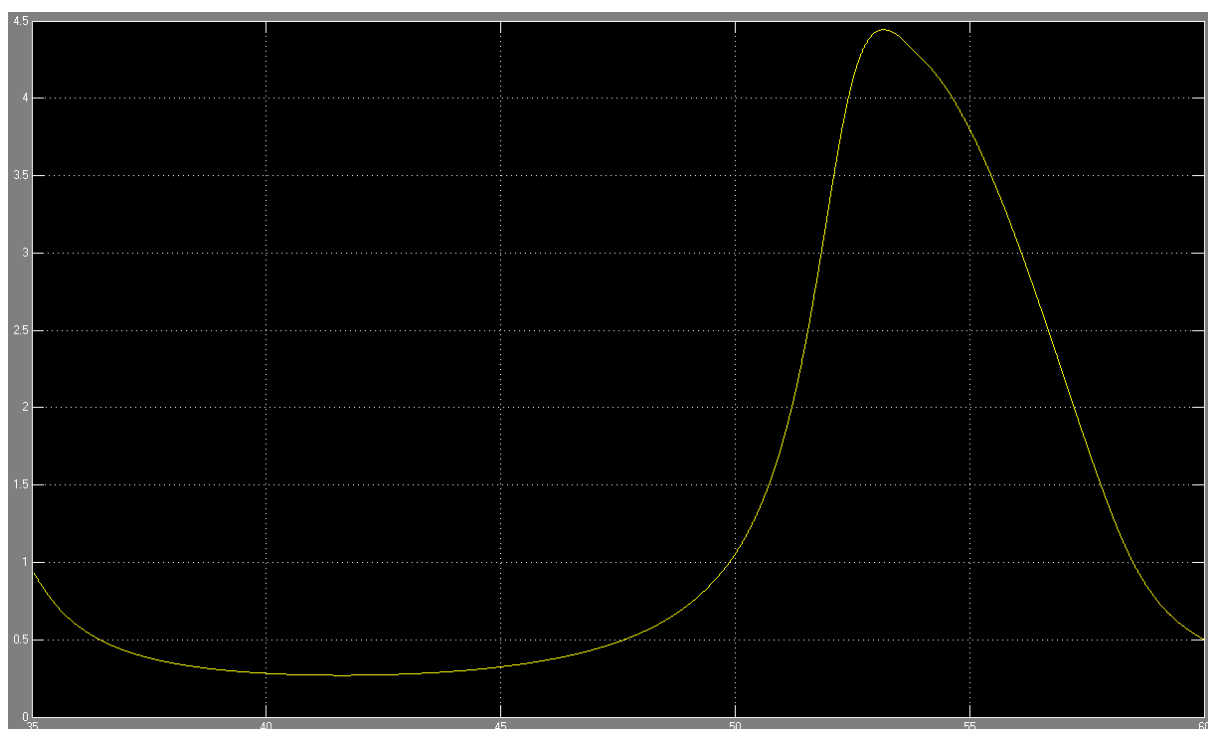


Obr. 18 Model změn P_A a V_A

Po dosazení hodnot, které byly zvoleny na základě předpokladu, byl výstup z rovnice (3) a (4) následující:



Obr. 19 Výstup z rovnice (4)



Obr. 20 Výstup z rovnice (3)

6 Závěr

Poznatky a výsledek získané při zpracování tématu jsou v souladu s prvotními předpoklady. Ukázalo se, že procesy, jejichž simulací jsem se zabývala, je možné a vhodné zpracovávat pomocí nejmodernější techniky a že využití těchto technologií může být přínosem nejen pro diagnostiku a výuku, pro stanovení léčby, ale rovněž v oblasti vědy.

Modely fyziologických dějů jsou příspěvkem pro zlepšení diagnostiky. Zpracování programů, které představují fyziologické děje, může nahradit zkoumání reálných objektů, což usnadní diagnostiku a může ušetřit pacienta od invazivních metod a také zvýšit kvalitu jeho života. Z těchto důvodů se domnívám, že metody, které jsem ve své práci uvedla, by měly být předmětem dalšího zpracování.

Pro mne osobně práce znamenala rozšíření teoretických znalostí, které jsem získala během výuky.

Seznam bibliografických citací

- [1] MARIEB, Elaine N. a Joan MALLATT. *Anatomie lidského těla*. 1. vyd. Brno: CP Books, 2005, 863 s. ISBN 80-251-0066-9.
- [2] POSPÍŠILOVÁ, Blanka a Olga PROCHÁZKOVÁ. *Anatomie pro bakaláře I: obecná anatomie, systémy pohybové a orgánové*. Vyd. 1. Liberec: Technická univerzita v Liberci, 2010, 155 s. ISBN 978-80-7372-675-1.
- [3] MYSLIVEČEK, Jaromír a Stanislav TROJAN. *Fyziologie do kapsy*. 1. vyd. Praha: Triton, 2004, 466 s. ISBN 80-725-4497-7.
- [4] PAZOUREK, Jaroslav. *Simulace biologických systémů*. Praha: Grada Publishing, 1992, 284 s. ISBN 80-856-2313-7.
- [5] HOLČÍK, Jiří. *Modelování biologických systémů: (vybrané kapitoly)*. 1. vyd. Brno: VUT, 2001, 120 s. ISBN 80-214-2023-5.
- [6] WILEY, John. *Mathematical model of Neuron conduction*, [online]. © 2013 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.resnet.wm.edu/~jxshix/math345/lect22.pdf>
- [7] SHADMEHR, R., WISE, S. P. *A Simple muscle model: Supplementary documents for "Computational Neurobiology of Reaching and Pointing", by R. Shadmehr and S. P. Wise*. [online]. Dostupné z: <http://www.shadmehrlab.org/book/musclemodel.pdf>
- [8] BEN-TAL, Alona. Simplified models for gas exchange in the human lungs. In: *ScienceDirekt.com* [online]. New Zeland, 2005 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519305002390>
- [9] KŘIVÝ, Ivan a KINDLER. *Simulace a modelování*. Vyd. 1. V Ostravě: Ostravská univerzita, Přírodovědecká fakulta, 2001. ISBN 978-807-0428-092.
- [10] Mutationen und Polymorphismen im β -MHC- und Troponin T-Gen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. In: *Edoc-Server* [online]. 2006 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://edoc.hu-berlin.de/dissertationen/daehmlow-steffen-2006-04-07/HTML/chapter1.html>
- [11] Neuron. In: *Posit Science* [online]. © 2013 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.positscience.com/media-gallery/detail/161/94>

- [12] Umělé neuronové sítě: Biologický neuron, jeho stavba a funkce, funkční model a model zpracování informací, matematický model jednoduchého neuronu a vícevrstvé neuronové sítě, McCulloch-Pittsův model neuronu, vlastnosti a implementace umělých neuronových sítí. In: MÍŠA, Jakub. *Statnice.e-misa.info* [online]. 2006 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://statnice.e-misa.info/C2-01.pdf>
- [13] GRÜNES, Elektrické a magnetické pole živých organismů (přednáška), Liberec, TUL, 2012
- [14] FIŠAR, Úvod do biologické psychiatrie (Bakalářská práce), Praha, UK, 2009
- [15] Hodgkin Huxley Modeling of Action Potentials: Proposal. In: *CSE100B Wiki* [online]. 2010 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: http://classes.engineering.wustl.edu/cse100b/fall10/index.php/Hodgkin_Huxley_Modeling_of_Action_Potentials
- [16] Hodgkin-Huxley Model of Action Potentials: Differential Equations Math 210. In: *Bryn Mawr College* [online]. © 2013 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.brynmawr.edu/math/people/vandiver/documents/HodgkinHuxley.pdf>
- [17] TOPOGRAFIE PLEURY A PLIC. In: *Kirkae.blog.cz* [online]. 2011 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://kirkae.blog.cz/1103/topografie-pleury-a-plic>
- [18] CARSON, Ewart R a Claudio COBELLI. *Modelling methodology for physiology and medicine*. San Diego: Academic Press, c2001, xiv, 421 p. ISBN 01-216-0245-1.
- [19] KUPKA, Libor. *MATLAB & SIMULINK: studijní materiály pro předmět Základy Kybernetiky*. Vyd. 1. Liberec: Technická univerzita v Liberci. 2008, s. 224
- [20] Ch 10 Muscles AP. In: *.docstoc: Documents & Resources for Small Businesses & Professionals* [online]. © 2013 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.docstoc.com/docs/122938961/Ch-10-Muscles-AP>
- [21] Striated muscle. In: *Encyclopaedia Britannica: 2010 ultimate* [online]. S.l.: [s.n.], 2009 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/569012/striated-muscle>.

- [22] Příčně pruhovaná (kosterní) svalovina. In: *Patobiomechanika a Patokinesiologie KOMPENDIUM* [online]. 1999 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: http://biomech.ftvs.cuni.cz/pbpk/kompendium/anatomie/tkane_svalove_kosterni.php
- [23] Sval. In: *WikiSkripta* [online]. 2008 [cit. 2013-04-27]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Sval>
- [24] The Hodgkin-Huxley Model. *GENESIS- Sim.org* [online]. c 2007 [cit. 2013-04-29]. Dostupné z: <http://www.genesis-sim.org/book/export/html/810>

Seznam obrázků

- Obr. 1 Stavba svalu
- Obr. 2 Vazba myozinových hlav na aktin
- Obr. 3 Jednoduchý tlumič
- Obr. 4 Vývoj matematického modelu svalu
- Obr. 5 Závislost x na A
- Obr. 6 Závislost x na T
- Obr. 7 Model svalu
- Obr. 8 Závislost x na čase
- Obr. 9 Neuron
- Obr. 10 Membrána buňky
- Obr. 11 Průběh akčního potenciálu v čase
- Obr. 12 Simulace vzniku akčního potenciálu
- Obr. 13 Výstup z modelu
- Obr. 14 Plíce
- Obr. 15 Horizontální řez dutinou hrudní
- Obr. 16 Zjednodušená plíce
- Obr. 17 Plíce zobrazená jako pružná nádoba
- Obr. 18 Model změn P_A a V_A
- Obr. 19 Výstup z rovnice (4)
- Obr. 20 Výstup z rovnice (3)

